

Eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva Sobre la Corteza Somatosensorial en el Aprendizaje Motor en Sujetos con Ictus. Protocolo de un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

Alfredo Lerín Calvo^{1, 2}; Raúl Ferrer Peña^{1, 3}; Sergio Lerma Lara^{1, 3}

1. Departamento de Fisioterapia, Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Aravaca, España
2. Clínica Neuron Madrid Río, Calle Plomo 2, Madrid, Spain.
3. Motion in Brains Research Group, Instituto de Neurociencias y Ciencias del Movimiento (INCIMOV), Aravaca, Madrid, Spain

Correspondencia:

Alfredo Lerín Calvo, MSc, PT.
Departamento de Fisioterapia, Centro Superior de
Estudios Universitarios La Salle, Universidad
Autónoma de Madrid, Madrid, Aravaca, España
C/La Salle, 10 28023 Madrid
Teléfono: (+34) 91 740 19 80 (Ext 506)
E-mail: alfre_lerin@hotmail.com

Conflicto de Intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de
intereses. Este proyecto no ha sido presentado en
ningún evento científico

Financiación:

Los autores declaran no haber recibido
financiación/compensación para el desarrollo de
esta investigación.

DOI: 10.37382/jomts.v4i2.680

Recepción del Manuscrito:

24-Noviembre-2022

Aceptación del Manuscrito:

20-Diciembre-2022

Licensed under:

CC BY-NC-SA 4.0



Access the summary of the license
Access to legal code

RESUMEN

Introducción: Los Accidentes Cerebrovasculares (ACV) suponen la causa principal de discapacidad a nivel mundial, lo que repercute en una alteración funcional por causas motoras y cognitivas. A su vez, se ha observado que el área somatosensorial primaria (S1) juega un papel importante en el aprendizaje de una tarea motora, por lo que el objetivo de este estudio es comprobar la efectividad de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) sobre S1 en la mejora del aprendizaje motor en sujetos con ictus

Métodos: Se plantea un Ensayo clínico controlado aleatorizado. En el ensayo serán incluidos pacientes que hayan sufrido un ACV hace menos de 6 meses antes de comenzar la rehabilitación. Se tomará como variable principal la función motora medida con el Action Research Arm Test (ARAT), valorada antes y después de haber realizado 20 sesiones de EMTr. El experimento consistirá en 2 grupos de tratamiento, el experimental que recibirá EMTr sobre S1 del hemisferio afecto 5 días por semana y el placebo que no recibirá una estimulación real. Para realizar el análisis, se empleará la prueba ANOVA de modelos mixtos para analizar el factor grupo en las variables cuantitativas para observar la variabilidad de la respuesta del tratamiento intra-grupo

Ética y difusión: El estudio se realizará conforme a la legislación nacional para la protección de datos de los voluntarios según la LOPD y la declaración de Helsinki. Una vez terminado el estudio, los resultados se publicarán en una revista de impacto y se difundirán en congresos científicos

Palabras clave: Daño cerebral Adquirido, Estimulación Magnética Transcraneal, Aprendizaje Motor.

INTRODUCCIÓN

El daño cerebral adquirido comprende distintos tipos de patologías, entre los que se encuentra el Accidente Cerebro-Vascular (ACV), que supone la principal causa de discapacidad a nivel mundial (Feigin et al., 2014). Mientras que la mortalidad derivada de los ACV está disminuyendo actualmente, la prevalencia se mantiene estable, lo que genera un aumento de las personas que presentan discapacidad derivada del ACV (Wafa et al., 2020).

La alteración somatoestésica es una característica que tiene lugar entre el 50 y el 90% de los supervivientes a un ACV (Kim and Choi-Kwon, 1996; Carey and Matyas, 2011). A su vez, se ha observado que las alteraciones sensitivas son responsables de una mayor discapacidad en las personas que han sufrido un ACV. Por su parte, la recuperación espontánea de la función sensorial es un predictor directo de la recuperación motora tras el daño cerebral (Cheung et al., 2005; Bolognini, Russo and Edwards, 2016; Ingemanson et al., 2019; Zandvliet et al., 2020).

Se ha observado que el aprendizaje de una tarea motora puede estar condicionada por los cambios plásticos que tienen lugar en la corteza somatosensorial primaria (S1) (Chen et al., 2015; Ostry and Gribble, 2016), ya que juega un papel importante en la consolidación de la memoria motora, almacenando los engramas sensoriales aprendidos que guiarán los movimientos posteriores (Kumar, Manning and Ostry, 2019). Se ha demostrado incluso en estudios animales que la ablación o supresión de S1 mantiene la conducta motora aprendida previamente, pero interrumpe el aprendizaje motor de nuevas tareas (Mathis, Mathis and Uchida, 2017).

Actualmente las herramientas utilizadas para mejorar la sensibilidad tras un ictus se basan en abordajes periféricos (bottom-up) (Yilmazer et al., 2019), sin embargo las técnicas basadas en un abordaje top-down, han demostrado ser de gran utilidad para mejorar la recuperación de la funcionalidad tras un ACV (O'Brien et al., 2018; Thieme et al., 2018). Entre estos abordajes se encuentran las técnicas de estimulación cerebral no invasiva, basadas en aumentar la excitabilidad de la corteza cerebral para mejorar la capacidad plástica del sistema nervioso y,

en consecuencia, la función motora del individuo con ACV (Rossi et al., 2009). La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una de estas técnicas, y consiste en la aplicación de una corriente magnética a través de bobinas que genera una corriente eléctrica capaz de actuar sobre las interneuronas localizadas en la corteza cerebral (Masahiro and Wataru, 2014). Siguiendo esta línea, la aplicación de EMTr sobre la corteza motora (M1) ipsilesional de los sujetos que han sufrido un ACV presenta alto nivel de evidencia con respecto a la mejora funcional de los mismos (Beaulieu and Milot, 2018; Lefaucheur et al., 2020).

Justificación del estudio:

Teniendo en cuenta la importancia de S1 en el aprendizaje de una tarea motora, y que las técnicas actuales que tienen como objetivo dicho área se basan principalmente en abordajes bottom-up que no han conseguido mostrar una evidencia clara en su capacidad para mejorar la capacidad funcional y sensoriomotora en dichos sujetos (Doyle et al., 2010; Serrada, Hordacre and Hillier, 2019; Yilmazer et al., 2019).

La hipótesis principal del estudio es por tanto que la EMTr en S1 ipsilesional es capaz de mejorar el aprendizaje motor de los sujetos con ictus.

Como hipótesis secundaria se plantea que la EMTr en S1 ipsilesional es capaz de generar cambios en la sensibilidad de los sujetos con ictus.

MÉTODOS

Metodología

Se plantea un ensayo clínico controlado a doble ciego. Siguiendo los criterios CONSORT para velar por la calidad del estudio (Cobos-Carbó and Augustovski, 2011), y fue registrado en www.clinicaltrials.org (ClinicalTrials.gov ID: NCT05467657). El estudio se llevará a cabo en las instalaciones de la clínica Neuron.

Se realizará un muestreo consecutivo por conveniencia no probabilístico y para participar en el mismo, los participantes deberán cumplir los criterios de inclusión del estudio; haber sufrido un ictus isquémico o hemorrágico con menos de 6 meses de evolución, ser mayor de edad, presentar una puntuación >21 puntos en la escala Mini-mental State

Examination y presentar una discapacidad motora a consecuencia del ictus, presentando una puntuación inferior a 48 puntos en la escala Fugl-Meyer Assesment Upper Extremity.

Por su parte, los criterios de exclusión del estudio serán; tener una afectación severa de la función motora del miembro superior (<15 puntos en la escala Fugl-Meyer Assesment Upper Extremity), presentar cualquier tipo de contraindicación para la aplicación de la EMTr, como implantes metálicos a nivel cortical o dispositivos electrónicos corporales, detección de focos epilépticos en la electroencefalografía inicial, historial de ataques epilépticos o estar tomando medicación que disminuye el umbral convulsivo, historial previo de patología neurológica.

Por último, los criterios de eliminación del estudio serán la aparición de efectos adversos durante el tratamiento y que el participante muestre su deseo de no continuar en el estudio. A su vez, para fomentar la adherencia del paciente al tratamiento, una vez terminado el mismo el participante podrá realizar la intervención experimental de manera independiente al estudio

Los procedimientos de este estudio fueron sometidos a la valoración por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Comunidad de Madrid aprobando el mismo con el código A001. El estudio se realizará conforme a la legislación nacional para la protección de datos de los voluntarios según la LOPD y la declaración de Helsinki. Todos los sujetos serán informados en detalle sobre el proyecto y darán su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el estudio.

Variables e instrumentos

Variable principal

Aprendizaje motor: El aprendizaje motor está definido como un conjunto complejo de procesos asociados a la práctica y la experiencia que suponen cambios permanentes en la manera de responder utilizando las habilidades motoras adquiridas (Schmidt et al., 1988). Una forma de medir el mismo en sujetos con afectación neurológica es a través de la destreza motora, ya que supone una variable derivada del aprendizaje motor con mayor utilidad en el entorno clínico (Fregni and Pascual-Leone, 2006; Carneiro et

al., 2020). De esta manera, se utilizará el instrumento Action Research Arm Test (ARAT), herramienta que ha demostrado un ICC=0,98 y que consiste en un test cuantitativo que mide la función motora del miembro superior mediante 4 subtest; agarrar, sostener, pinza y movimiento grueso (Hsieh et al., 1998). De esta manera, se trata de un total de 19 ítems que valoran la manera en que el participante realiza la acción y el evaluador aporta una puntuación entre 0 y 3; 0: No puede hacer la tarea, 1: Puede realizar parte de la tarea, 2: Completa la tarea pero con un tiempo excesivamente largo o con enormes dificultades, 3: Realiza la tarea de manera normal. Por tanto, la puntuación máxima total es de 57 puntos (Lang et al., 2006).

Variables secundarias

Actividad electroencefalográfica (EEG) de la corteza cerebral: Para ello se utilizará un electroencefalógrafo para medir la señal eléctrica generada por la corteza motora durante la realización de 10 aperturas y cierres de la mano (Amzica and Lopes da Silva, 2010), valoración que ha demostrado un ICC=0.724 (Yun et al., 2022). Los ritmos generados por la actividad de la corteza serán clasificados según su frecuencia en Alpha (8-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Gamma (30-200 Hz), Delta (1-4 Hz) y Theta (4-8 Hz) (Müller-Putz, 2020).

Umbral motor de reposo (UMR): Hace referencia a la intensidad mínima aplicada con el EMT capaz de generar una respuesta de 50 μ V de amplitud en un músculo en reposo en al menos 5 ocasiones tras 10 intentos, lo que aumenta la fiabilidad de la medición (ICC=0.83 (Christie et al., 2007)), aportando una medida cuantitativa de la excitabilidad cortico-espinal (Rothwell et al., 1999; Chen et al., 2008).

Actividad electromiográfica (EMG) durante una contracción voluntaria máxima (CVM): Para ello, se utilizará un electromiógrafo (Cometasystems EMG), registrando la sumación de los potenciales de acción generados por las fibras musculares (ICC=0.58-0.99) (Lenman and Ritchie, 1977; Mathur, Eng and MacIntyre, 2005). Se colocarán los electrodos a lo largo de la musculatura extensora de la muñeca, colocando el brazo del participante en pronación sobre la mesa y trazando una línea imaginaria desde la cabeza del radio a la apófisis estioloides del mismo

hueso. Para llevar a cabo la medición, el paciente colocará el codo a 90° con la muñeca saliendo por fuera de la mesa. Se pedirá al paciente hacer 2 series de 10 repeticiones al 50% como calentamiento y tras 1 minuto de descanso, se le solicitará una extensión de muñeca tan fuerte y rápida como le sea posible durante 3 segundos, poniendo como tope la mano del terapeuta en la flexo-extensión neutra. Se repetirá dos veces más este proceso, dejando 1 minuto de descanso entre cada contracción, y se cogerá la medida con mayor puntuación de media en esos 3 segundos (Halaki and Gi, 2012).

Sensibilidad: Se valorará la densidad neural mediante el test de discriminación entre dos puntos, utilizando un calibre se aplicarán toques con 1 o 2 puntas en la heminencia tenar de la mano afecta. Se comenzará con una distancia de 50 mm y se irán disminuyendo 5 mm cada vez que se acierten los 3 estímulos. En el momento en el que se falle uno de los estímulos se apuntará dicho resultado (ICC=0,98) (Nolan, 1982; Tong, Mao and Goldreich, 2013; Wolny, Linek and Michalski, 2017). Se valorará el Umbral de Detección Mecánica (UDM) utilizando los monofilamentos de Von-Frey, utilizando monofilamentos de distinto peso que se aplican sobre un punto localizado en la heminencia tenar. Se comienza aplicando el estímulo con mayor peso, 4,5g/mm al paciente con los ojos cerrados, y si es capaz de sentirlo en 3 ocasiones, se aplica el siguiente monofilamento, disminuyendo el peso hasta que el paciente no es capaz de reconocer el estímulo. Este proceso se realiza 3 veces para obtener una media (ICC=0,83-0,95) (Tracey, Greene and Doty, 2012; Suda et al., 2021).

Esterognosia: Percepción y reconocimiento tridimensional de un objeto a través del tacto activo (Tachdjian and Minear, 1958; Cooper et al., 1995). Para valorarla, se colocará al paciente con los ojos cerrados quien debe reconocer una serie de objetos que se le presentan de manera aleatoria desde el lado cubital de la mano y entre los dedos y el pulgar. Los objetos que se utilizan para la realización del test son un lápiz, un clip, un imperdible, una moneda, un botón, una píldora, una banda elástica, una cuerda, una cuchara, un cubo y una canica (ICC=0,73) (Van Heest, House and Putnam, 1993; Rinderknecht et al., 2018).

Procedimiento

Los sujetos acudirán a la clínica de rehabilitación Neuron de manera independiente para realizar un periodo de rehabilitación. Tras ser captados para el estudio y firmar el consentimiento informado, se llevará a cabo una (EEG). Posteriormente, el evaluador será el encargado de llevar a cabo el resto de pruebas neurofisiológicas, por lo que se recogerá el UMR y se llevará a cabo la valoración con la EMG. Para finalizar, se llevará a cabo el test ARAT y se valorará la sensibilidad y la esterognosia.

Una vez realizada la evaluación, el participante será asignado al grupo control o experimental mediante un proceso de aleatorización llevado a cabo por otra persona del grupo de investigación mediante el software GraphPad. El tratamiento del grupo control consistirá en una sesión diaria de una hora de duración de 30 minutos de entrenamiento orientado a tareas (EOT) y 30 minutos de terapia asistida por robótica (TAR), durante 5 días por semana, a la cual se añadirá el tratamiento placebo de EMTr. Para conseguir realizar el placebo, se llevará a cabo la localización del área a estimular pero se colocará la pala en posición transversal, de manera que la estimulación no será aplicada al paciente, sino al aire. A su vez, el tratamiento con TAR será aplicado mediante el dispositivo Amadeo© (Tyromotion), aplicando un protocolo de 150 repeticiones de flexo-extensión pasiva de los dedos y 50 repeticiones activo-asistidas.

En el caso del grupo experimental, recibirán una hora diaria de terapia en la que se aplicará la EMTr junto a 30 minutos de EOT y 30 minutos de TAR, 5 días por semana. La EMTr se aplicará sobre el área somatosensorial primaria del lado afecto del participante, siguiendo el protocolo utilizado por (Brodie et al., 2014). Para ello, se llevará a cabo la localización del área motora y se colocará la bobina 2 cm a posterior de la misma. Se aplicará un pulso aislado en dicha área para tener la certeza de que la bobina no está colocada sobre el área motora utilizando el 110% del umbral de reposo motor. Tras ello, se aplicarán 24 trenes de 5 Hz a una intensidad del 90% del umbral de reposo motor durante 10 segundos, con un descanso entre series de 5 segundos (un total de 1200 pulsos). Durante el tratamiento, el

participante sólo recibirá el tratamiento establecido por el estudio en la clínica Neuron.

Por último, una vez terminado el periodo de tratamiento, tras un total de 20 sesiones, se llevará a cabo de nuevo la valoración, registrando las pruebas neurofisiológicas funcionales y somatosensoriales del inicio en el mismo orden por parte de los mismos evaluadores. El número de sesiones se estableció en base a la revisión realizada por (Chen et al., 2022), la cual confirma las 20 sesiones como punto de corte para una mayor mejora de la destreza motora del miembro superior en pacientes con ictus (Figura 1).

Análisis estadístico

Se realizará un análisis piloto con los primeros sujetos reclutados para el estudio con la finalidad de observar el comportamiento de la variable principal y poder estimar un tamaño de la muestra para una potencia estadística ($1-\beta$) del 80% y un error tipo I (α) de 0,05.

El análisis de los datos se llevará a cabo con la versión 27.0 del software estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se realizará un análisis descriptivo de las características demográficas y la variable principal y las secundarias en la muestra, presentando las variables continuas como Media \pm Desviación Standard (DS), 95% Intervalo de Confianza (IC), mientras que las categóricas se hará como Número (n) y Porcentaje (frecuencia relativa, %). Para medir la normalidad se usará el test Kolmogorov-Smirnov y en caso de que las variables cuantitativas sigan una

distribución no normal se describirán con la mediana y el rango intercuartílico.

Se optará por pruebas paramétricas (distribución normal) para la comparación entre grupos en base al teorema central del límite, en caso de que la muestra supere los 30 sujetos por grupo. Por lo tanto, se empleará la prueba ANOVA de modelos mixtos para analizar el factor grupo en las variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para las variables cualitativas y observar la variabilidad de la respuesta del tratamiento intra-grupo. En el caso de que la ANOVA revele significancia estadística, se realizará un análisis post-hoc con corrección de Bonferroni. Un P-valor $<$ 0.05 se aceptará como estadísticamente significativo.

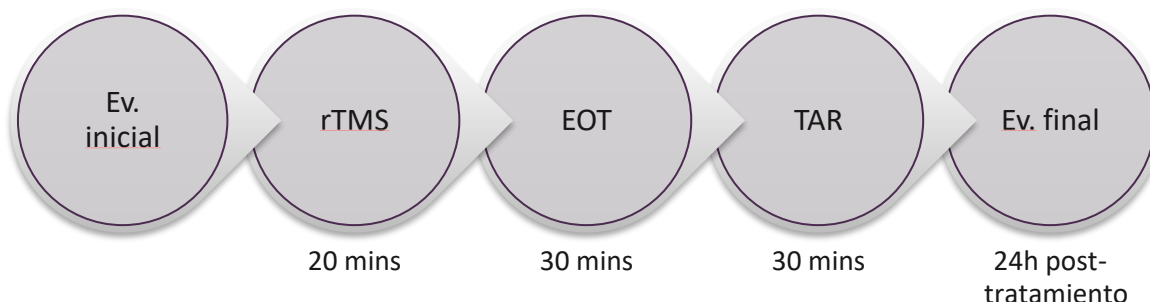
ÉTICA Y DIFUSIÓN

Aspectos éticos

Desde el punto de vista ético, el proyecto carece de conflictos de interés por parte de los investigadores, los participantes y el estudio.

Los protocolos y procedimientos utilizados han sido testados previamente, existiendo trabajos de investigación rigurosos que lo confirman. Toda la información que se recogerá de los participantes en el estudio se obtendrá de forma individual. Todos los participantes en el estudio recibirán información detallada acerca de las características y limitaciones del estudio, así como del tipo de intervención a realizar, y deberán firmar el consentimiento informado, que podrán revocar en cualquier momento.

Figura 1. Esquema del procedimiento del estudio.



Al tratarse de un proyecto de investigación con seres humanos, los procedimientos que serán llevados a cabo durante el estudio están de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil, octubre de 2013), así como las normas de buena práctica clínica.

De acuerdo al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en este estudio solo se recogerán los datos personales y sanitarios (que ya estén incluidos en su historial clínico o hayan sido proporcionado por los participantes como resultado de su participación en el estudio) que sean necesarios para alcanzar los objetivos del mismo. Estos datos se asociarán a un código, lo que impedirá que el participante pueda ser identificado, garantizando la confidencialidad de su identidad.

Dichos datos se recogerán y almacenarán de forma anónima y disociada, y quedarán incorporados a los ficheros de registro a los que exclusivamente tendrán acceso los investigadores principales, los colaboradores del estudio y los miembros del equipo de investigación implicados en el mismo, quienes sólo accederán a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio.

La información personal que pueda identificar al paciente no estará disponible para nadie, y tampoco podrá divulgarse por ningún medio. La confidencialidad se respetará en todo momento.

Los autores no declaran conflictos de interés con el estudio.

Riesgos y medidas de seguridad

Tanto la utilización del dispositivo robótico AMADEO como de la estimulación magnética transcraneal, son intervenciones seguras que han demostrado ser eficaces para mejorar la capacidad funcional del miembro superior (Rossi et al., 2009; Sale et al., 2014).

Entre los riesgos derivados de la participación en el estudio se encuentra un muy bajo riesgo de sufrir ataques epilépticos debido a la estimulación magnética transcraneal, especialmente si el participante toma medicación anticonvulsiva (1/100.000 sesiones) (Rossi et al., 2009, 2021; Cogné et al., 2017). Es por ello que en caso de estar tomando medicación de este tipo actualmente, debe referirlo inmediatamente al equipo de investigación y de ninguna manera podrá participar en el estudio. A su vez, con idea de minimizar la posibilidad de un ataque epiléptico, la electroencefalografía inicial nos indicará la presencia o no de focos epilépticos (Boylan, Kharoshankaya and Mathieson, 2019). Aun así, el número de casos registrados por convulsiones durante la estimulación con EMTr desde 1998 es de un total de 15, todos ellos asociados a la toma de medicación (Lefaucheur et al., 2020).

Los efectos adversos descritos a raíz de la utilización de esta técnica son siempre leves y transitorios, y pueden ser el dolor de cuello o de cabeza, alteraciones de la frecuencia cardiaca, la presión arterial o niveles hormonales y la hiperacusia (Antal et al., 2017; Lefaucheur et al., 2020; Rossi et al., 2021).

A su vez, se hará hincapié en que el participante del estudio notifique los mismos al equipo de investigación, el cual los anotará y dejará registrados en el apartado “observaciones” de la hoja de registro de datos y posteriormente en la base de datos del estudio. En caso de aparecer un efecto adverso grave, se desenmascarará al paciente.

Difusión de los resultados

Una vez realizado el estudio, se llevará a cabo el análisis estadístico de los resultados con el objetivo de publicar los mismos en una revista de impacto científico. A su vez, se llevará a cabo la presentación de parte de los resultados en congresos de divulgación relacionados con el ámbito de la neurorrehabilitación y la estimulación cerebral no invasiva.

REFERENCIAS

- Amzica, F. and Lopes da Silva, F. (2010) Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields . 7th edn. Edited by L. Williams. Philadelphia: Wolters Kluwer.

- Antal, A. et al. (2017) 'Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines', *Clinical Neurophysiology. Clin Neurophysiol*, pp. 1774–1809. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>.
- Beaulieu, L.D. and Milot, M.H. (2018) 'Changes in transcranial magnetic stimulation outcome measures in response to upper-limb physical training in stroke: A systematic review of randomized controlled trials', *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Elsevier Masson SAS, pp. 224–234. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.04.003>.
- Bolognini, N., Russo, C. and Edwards, D.J. (2016) 'The sensory side of post-stroke motor rehabilitation', *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(4), pp. 571–586. Available at: <https://doi.org/10.3233/RNN-150606>.
- Boylan, G.B., Kharoshankaya, L. and Mathieson, S.R. (2019) 'Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG', in *Handbook of Clinical Neurology. Handb Clin Neurol*, pp. 363–400. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00018-7>.
- Brodie, S.M. et al. (2014) '5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke', *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(MAR). Available at: <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00143/ABSTRACT>.
- Carey, L.M. and Matyas, T.A. (2011) 'Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting', *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43(3), pp. 257–263. Available at: <https://doi.org/10.2340/16501977-0662>.
- Carneiro, M.I.S. et al. (2020) 'Motor learning in unilateral cerebral palsy and the influence of corticospinal tract reorganization', *European Journal of Paediatric Neurology*, 27, pp. 49–59. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.013>.
- Chen, G. et al. (2022) 'Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on upper-limb and finger function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Frontiers in neurology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.940467>.
- Chen, J.L. et al. (2015) 'Pathway-specific reorganization of projection neurons in somatosensory cortex during learning', *Nature Neuroscience*, 18(8), pp. 1101–1108. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.4046>.
- Chen, R. et al. (2008) 'The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee', *Clinical Neurophysiology. Clin Neurophysiol*, pp. 504–532. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.014>.
- Cheung, V.C.K. et al. (2005) 'Central and sensory contributions to the activation and organization of muscle synergies during natural motor behaviors', *Journal of Neuroscience*, 25(27), pp. 6419–6434. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4904-04.2005>.
- Christie, A. et al. (2007) 'Reliability of motor-evoked potentials in the ADM muscle of older adults', *Journal of neuroscience methods*, 164(2), pp. 320–324. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2007.05.011>.
- Cobos-Carbó, A. and Augustovski, F. (2011) 'Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos', *Medicina Clínica*, 137(5), pp. 213–215. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034>.
- Cogné, M. et al. (2017) 'Seizure induced by repetitive transcranial magnetic stimulation for central pain: Adapted guidelines for post-stroke patients', *Brain Stimulation*, 10(4), pp. 862–864. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.010>.
- Cooper, J. et al. (1995) 'The Determination of Sensory Deficits in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy', *Journal of Child Neurology*, 10(4). Available at: <https://doi.org/10.1177/088307389501000412>.
- Doyle, S. et al. (2010) 'Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(6). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006331.pub2>.
- Feigin, V.L. et al. (2014) 'Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010', *The Lancet*, 383(9913), pp. 245–255. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4).
- Fregni, F. and Pascual-Leone, A. (2006) 'Hand motor recovery after stroke: Tuning the orchestra to improve hand motor function', *Cognitive and Behavioral Neurology*, pp. 21–33. Available at: <https://doi.org/10.1097/00146965-200603000-00003>.
- Halaki, M. and Gi, K. (2012) 'Normalization of EMG Signals: To Normalize or Not to Normalize and What to Normalize to?', in *Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges*. IntechOpen. Available at: <https://doi.org/10.5772/49957>.
- Van Heest, A.E., House, J. and Putnam, M. (1993) 'Sensibility deficiencies in the hands of children with spastic hemiplegia', *Journal of Hand Surgery*, 18(2), pp. 278–281. Available at: [https://doi.org/10.1016/0363-5023\(93\)90361-6](https://doi.org/10.1016/0363-5023(93)90361-6).
- Hsieh, C.L. et al. (1998) 'Inter-rater reliability and validity of the action research arm test in stroke patients', *Age and ageing*, 27(2), pp. 107–114. Available at: <https://doi.org/10.1093/AGEING/27.2.107>.
- Ingemanson, M.L. et al. (2019) 'Somatosensory system integrity explains differences in treatment response after stroke', *Neurology*, 92(10), pp. E1098–E1108. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007041>.
- Kim, J.S. and Choi-Kwon, S. (1996) 'Discriminative sensory dysfunction after unilateral stroke', *Stroke*, 27(4), pp. 677–682. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.4.677>.
- Kumar, N., Manning, T.F. and Ostry, D.J. (2019) 'Somatosensory cortex participates in the consolidation of human motor memory', *PLoS Biology*, 17(10). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000469>.
- Lang, C.E. et al. (2006) 'Measurement of Upper-Extremity Function Early After Stroke: Properties of the Action

- Research Arm Test', *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(12), pp. 1605–1610. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.09.003>.
- Lefaucheur, J.P. et al. (2020) 'Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)', *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 474–528. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
- Lenman, J.A. and Ritchie, A.E. (1977) *Clinical Electromyography*. 2nd edn. Whaltham Abbey, Herts, United Kingdom: Phatpocket limited.
- Masahiro, A. and Wataru, K. (2014) 'Rehabilitation with rTMS', in *Rehabilitation with rTMS*, pp. 1–7.
- Mathis, M.W., Mathis, A. and Uchida, N. (2017) 'Somatosensory Cortex Plays an Essential Role in Forelimb Motor Adaptation in Mice', *Neuron*, 93(6), pp. 1493–1503.e6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.049>.
- Mathur, S., Eng, J.J. and MacIntyre, D.L. (2005) 'Reliability of surface EMG during sustained contractions of the quadriceps', *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 15(1), pp. 102–110. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JELEKIN.2004.06.003>.
- Müller-Putz, G.R. (2020) 'Electroencephalography', in Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4>.
- Nolan, M.F. (1982) 'Two-point discrimination assessment in the upper limb in young adult men and women', *Physical Therapy*, 62(7), pp. 965–969. Available at: <https://doi.org/10.1093/ptj/62.7.965>.
- O'Brien, A.T. et al. (2018) 'Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis', *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 1017–1026. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.13643>.
- Ostry, D.J. and Gribble, P.L. (2016) 'Sensory Plasticity in Human Motor Learning', *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd, pp. 114–123. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.12.006>.
- Rinderknecht, M.D. et al. (2018) 'Reliability, validity, and clinical feasibility of a rapid and objective assessment of post-stroke deficits in hand proprioception', *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1), p. 47. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0387-6>.
- Rossi, S. et al. (2009) 'Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research', *Clinical Neurophysiology*. Clin Neurophysiol, pp. 2008–2039. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.
- Rossi, S. et al. (2021) 'Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines', *Clinical Neurophysiology*, 132(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>.
- Rothwell, J.C. et al. (1999) 'Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology', pp. 97–103.
- Sale, P. et al. (2014) 'Recovery of hand function with robot-assisted therapy in acute stroke patients: A randomized-controlled trial', *International Journal of Rehabilitation Research*, 37(3), pp. 236–242. Available at: <https://doi.org/10.1097/MRR.000000000000059>.
- Schmidt, R.A. et al. (1988) 'Motor control and learning: a behavioral emphasis', in J. Hatzopoulos Portma (ed.). United States: Human Kinetics Publishers Inc., p. 410.
- Serrada, I., Hordacre, B. and Hillier, S.L. (2019) 'Does Sensory Retraining Improve Sensation and Sensorimotor Function Following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Frontiers in Neuroscience*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00402>.
- Suda, M. et al. (2021) 'Validity and Reliability of the Semmes-Weinstein Monofilament Test and the Thumb Localizing Test in Patients With Stroke', *Frontiers in Neurology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.625917>.
- Tachdjian, M.O. and Minear, W.L. (1958) 'Sensory disturbances in the hands of children with cerebral palsy.', *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 40 A(1), pp. 85–90. Available at: <https://doi.org/10.2106/00004623-195840010-00008>.
- Thieme, H. et al. (2018) 'Mirror therapy for improving motor function after stroke', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008449.pub3>.
- Tong, J., Mao, O. and Goldreich, D. (2013) 'Two-point orientation discrimination versus the traditional two-point test for tactile spatial acuity assessment', *Frontiers in Human Neuroscience* [Preprint], (SEP). Available at: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00579>.
- Tracey, E.H., Greene, A.J. and Doty, R.L. (2012) 'Optimizing reliability and sensitivity of Semmes-Weinstein monofilaments for establishing point tactile thresholds', *Physiology and Behavior*, 105(4), pp. 982–986. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.002>.
- Wafa, H.A. et al. (2020) 'Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years', *Stroke*, 51(8), pp. 2418–2427. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029606>.
- Wolny, T., Linek, P. and Michalski, P. (2017) 'Inter-rater reliability of two-point discrimination in acute stroke patients', *NeuroRehabilitation*, 41(1), pp. 127–134. Available at: <https://doi.org/10.3233/NRE-171464>.
- Yilmazer, C. et al. (2019) 'Effectiveness of somatosensory interventions on somatosensory, motor and functional outcomes in the upper limb post-stroke: A systematic review and meta-Analysis', *NeuroRehabilitation*. IOS Press, pp. 459–477. Available at: <https://doi.org/10.3233/NRE-192687>.
- Yun, D.H. et al. (2022) 'Reliability of electroencephalogram indicator and event related potential in subacute stroke', *Medicine*, 101(48), p. e31766. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031766>.

Zandvliet, S.B. et al. (2020) 'Is Recovery of Somatosensory Impairment Conditional for Upper-Limb Motor Recovery Early After Stroke?', *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(5), pp. 403–416. Available at: <https://doi.org/10.1177/1545968320907075>.